

**Compsns. rich in omega-3 fatty acids - for treating cardiovascular disorders****Patent Number : DE3926658***International patents classification : A61K-035/60 C07C-057/03 A61K-000/00 A61K-031/19 A61K-031/20 A61K-031/202 A61K-031/23 C11C-001/00 C11C-003/04 A61K-031/00 C07C-051/00 C07C-069/587 C11B-003/00 C11C-001/02 C11C-001/03 C11C-003/00***• Abstract :**

DE3926658 A Fatty acid compsns. contain at least 80 wt.% of omega-3 fatty acids, including (all-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid (EPA) and (all-Z)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid (DHA) in a ratio of 1:2 to 2:1, where EPA and EHA make up at least 75 wt.% of the total fatty acids. The fatty acids may present in the form of salts or derivs., esp. alkyl esters. The compsns. contain at least 90% omega-3 acids and at least 85% EPA+DHA, with an EPA:DHA ratio of 1-2:1, esp. 1.5:1.

USE/ADVANTAGE - The compsns. are useful for treatment or prophylaxis of cardiovascular disorders, e.g. hypertension, hyperlipaemia and high platelet aggregation tendency. They are well tolerated and have no significant side effects. (Dwg.0/0)

GB2221843 B A fatty acid composition comprising at least 80% by weight of omega-3 polyunsaturated fatty acids, whereof (all-z)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid (EPA) C 20:5 and (all-Z)04,7,10,12,16-19-docosahexaenoic acid (DHA) C 22:6 are present in relative amounts of from 1:2 to 2:1 and constitute at least 75% by weight of the total fatty acids, and whereof other omega-3 C 20, C 21 and C 22 acids constitute at least 3% by weight of the total fatty acids, and wherein said acids may possibly be present in the form of pharmaceutically acceptable salts or derivatives.

(Dwg.0/0)

GB2221843 B A fatty acid composition comprising at least 80% by weight of omega-3 polyunsaturated fatty acids, whereof (all-z)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid (EPA) C 20:5 and (all-Z)04,7,10,12,16-19-docosahexaenoic acid (DHA) C 22:6 are present in relative amounts of from 1:2 to 2:1 and constitute at least 75% by weight of the total fatty acids, and whereof other omega-3 C 20, C 21 and C 22 acids constitute at least 3% by weight of the total fatty acids, and wherein said acids may possibly be present in the form of pharmaceutically acceptable salts or derivatives.

(Dwg.0/0)

US5502077 A A method for the treatment or prophylaxis of hypertriglyceridaemia in a human patient, which comprises orally administering to the patient a pharmaceutical compsn. in which the active ingredients consist essentially of a mixt. of fatty acids of which at least 80 wt.% is comprised of a combination of (all-Z omega-3)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid (EPA) and (all-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid (DHA) in a weight ratio of EPA:DHA of from 1:2 to 2:1, said compsn. being administered in amounts providing a daily dosage of 1-10 g of said mixt. of fatty acids. ((Dwg.0/0))

US5656667 A A method for elevating the HDL cholesterol level in the serum of a human patient, which comprises administering to the patient a pharmaceutical composition in which the active ingredients consist essentially of a mixture of fatty acids of which at least 80% by weight is comprised of a combination of (all-Z omega-3)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid (EPA) and (all-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid (DHA) in a weight ratio of EPA:DHA of from 1:2 to 2:1, said composition being administered in amounts providing a daily dosage of 1 to 10 grams of said mixture of fatty acids. (Dwg.0/0)

US5698594 A Fatty acid compsns. contain at least 80 wt.% of omega-3 fatty acids, including (all-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid (EPA) and (all-Z)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid (DHA) in a ratio of 1:2 to 2:1, where EPA and EHA make up at least 75 wt.% of the total fatty acids. The fatty acids may present in the form of salts or derivs., esp. alkyl esters. The compsns. contain at least 90% omega-3 acids and at least 85% EPA+DHA, with an EPA:DHA ratio of 1-2:1, esp. 1.5:1.

USE/ADVANTAGE - The compsns. are useful for treatment or prophylaxis of cardiovascular disorders, e.g. hypertension, hyperlipaemia and high platelet aggregation tendency. They are well tolerated and have no significant side effects. (Dwg.0/0)

**• Publication data :**

Patent Family : DE3926658 A 19900215 DW1990-08 12p \* AP:  
1989DE-3926658 19890811  
GB2221843 A 19900221 DW1990-08 AP: 1989GB-0017711  
19890802  
LU--87570 A 19900108 DW1990-08  
NL8902020 A 19900301 DW1990-12 AP: 1989NL-0002020  
19890807  
AU8938967 A 19900215 DW1990-13  
FR2635263 A 19900216 DW1990-14 AP: 1989FR-0010780  
19890810  
SE8902701 A 19900212 DW1990-14  
DK8903920 A 19900212 DW1990-17  
FI8903805 A 19900212 DW1990-18  
JP02104522 A 19900417 DW1990-21 AP: 1989JP-0207083  
19890811  
ZA8905512 A 19900725 DW1990-34 AP: 1989ZA-0005512  
19890719  
BE1002547 A 19910319 DW1991-19 AP: 1989BE-0000864  
19890811  
ES2018384 A 19910401 DW1991-19 AP: 1989ES-0002833  
19890809  
GB2221843 B 19921202 DW1992-49 A61K-031/20 AP:  
1989GB-0017711 19890802  
CH-680789 A 19921113 DW1992-52 C07C-057/03 AP:  
1989CH-0002922 19890809  
IT1235879 B 19921123 DW1993-13 A61K-000/00 AP: 1989IT-  
0021521 19890811  
AT8901918 A 19940615 DW1994-24 C11C-001/00 AP:  
1989AT-0001918 19890810  
AT-398779 B 19941215 DW1995-05 C11C-001/00 FD: Previous  
Publ. AT8901918 AP: 1989AT-0001918 19890810

**• Patentee & Inventor(s) :**

Patent assignee : (NHYD) NORSK HYDRO AS  
Inventor(s) : BONAA K; BORRETZEN B; BREIVIK H; DAHL  
KH; KROKAN HE; BONAA KH; BOENAA KH; BOERRETZEN  
B; HELKAES K; DAHL KHAS

**THIS PAGE BLANK (OSF)**

IE-64524 B 19950809 DW1995-39 A61K-031/20 AP: 1989IE-0002317 19890718  
CA1337548 C 19951114 DW1996-05 A61K-031/20 AP:  
1989CA-0607930 19890810  
IL-91275 A 19960119 DW1996-16 A61K-031/19 AP: 1989IL-0091275 19890810

### US5502077 A 19960326 DW1996-18 A61K-031/23 7p

AP: 1989US-0389902 19890804; 1992US-0902500 19920623  
SE-504742 C2 19970414 DW1997-21 A61K-031/20 AP:  
1989SE-0002701 19890809  
US5656667 A 19970812 DW1997-38 A61K-031/20 8p FD:  
Cont of US5502077 AP: 1989US-0389902 19890804; 1992US-0902500 19920623; 1995US-0471200 19950606  
US5698594 A 19971216 DW1998-05 A61K-031/20 8p FD:  
Cont of US5502077 AP: 1989US-0389902 19890804; 1992US-0902500 19920623; 1995US-0471200 19950606; 1996US-0660331 19960604  
DE3926658 C2 19981015 DW1998-45 C07C-057/03 AP:  
1989DE-3926658 19890811  
JP2810916 B2 19981015 DW1998-46 A61K-031/20 8p FD:  
Previous Publ. JP2104522 AP: 1989JP-0207083 19890811  
NL-193459 B 19990701 DW1999-31 C11C-003/04 AP:  
1989NL-0002020 19890807  
KR-126286 B1 19971226 DW1999-52 A61K-031/23 AP:  
1989KR-0011456 19890811  
DK-173371 B 20000904 DW2000-51 A61K-031/202 FD:  
Previous Publ. DK8903920 AP: 1989DK-0003920 19890810  
Priority n° : 1988GB-0019110 19880811; 1989GB-0017711 19890802

Covered countries : 21

Publications count : 30

#### • Accession codes :

Accession N° : 1990-052706 [08]  
Sec. Acc. n° CPI : C1990-022778

#### • Derwent codes :

Manual code : CPI: B10-C04E B10-G02  
B12-F01 B12-F05 B12-H02 B12-H03  
Derwent Classes : B05  
Compound Numbers : 9008-04201-U

#### • Update codes :

Basic update code : 1990-08  
Equiv. update code : 1990-08; 1990-12;  
1990-13; 1990-14; 1990-17; 1990-18; 1990-21;  
1990-34; 1991-19; 1992-49; 1992-52;  
1993-13; 1994-24; 1995-05; 1995-39; 1996-05;  
1996-16; 1996-18; 1997-21; 1997-38;  
1998-05; 1998-45; 1998-46; 1999-31; 1999-52;  
2000-51

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENTAMT**

⑫ **Patentschrift**  
⑩ **DE 39 26 658 C 2**

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 C 57/03**  
A 61 K 31/00  
C 11 C 1/08

⑳ Aktenzeichen: P 39 26 658.3-44  
㉑ Anmeldetag: 11. 8. 89  
㉒ Offenlegungstag: 15. 2. 90  
㉓ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 15. 10. 98

**DE 39 26 658 C 2**

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

③① Unionspriorität:  
19110/88 11. 08. 88 GB  
⑦③ Patentinhaber:  
Norsk Hydro A/S, Oslo, NO  
⑦④ Vertreter:  
Wilhelms, Kilian & Partner, 81541 München

⑦② Erfinder:  
Breivik, Harald, Skjelsvik, NO; Boerretzen, Bernt,  
Porsgrunn, NO; Dahl, Knut Helkås, Ulefoss, NO;  
Krokan, Hans Einar, Sjetnemarka, NO; Boenaa,  
Kaare H., Tromsø, NO  
⑤⑤ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:  
GB 21 48 713 A  
EP 1 75 468 A2  
WO 87 03 899 A1

⑤④ **Fettsäurezusammensetzung**

⑤⑦ Fettsäurezusammensetzung enthaltend omega-3  
mehrfach ungesättigte Fettsäuren einschließlich (all-Z)-  
5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA) C 20 : 5, (all-Z)-  
4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA) C 22 : 6 und  
anderer omega-3 C 20, C 21 und C 22 Fettsäuren, wahl-  
weise in Form von pharmazeutisch verträglichen Salzen  
oder Estern, dadurch gekennzeichnet, daß  
– die Fettsäurezusammensetzung mindestens 80 Gew.-%  
der omega-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren enthält,  
– wobei (all-Z)-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA) C  
20 : 5 und (all-Z)-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure  
(DHA) C 22 : 6 in relativen Mengen von größer 1 : 1 bis  
2 : 1 vorliegen  
– und mindestens 75 Gew.-% des Gesamtfettsäurege-  
halts ausmachen, und daß  
– die anderen omega-3 C 20, C 21 und C 22 Säuren 3 bis  
9,9 Gew.-% des Gesamtfettsäuregehalts ausmachen.

**DE 39 26 658 C 2**

Die Erfindung betrifft eine Fettsäurezusammensetzung mit hohem Gehalt an omega-3-polyungesättigten Fettsäuren, wobei ein hoher Anteil der Gesamtfettsäuren omega-3 (all-Z)-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA) C 20 : 5 und (all-Z)-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DMA) C 22 : 6 sind.

In WO 87/03899 (A1) wird die Trennung von EPA und DHA von Cholesterol und den anderen verbleibenden Fettsäuren aus Abfallprodukten der fischverarbeitenden Industrie beschrieben; hierbei sind hohe Konzentration an EPA und DMA erzielbar, wobei das Verhältnis von EPA zu DMA 2 : 5 bis 1 : 1 beträgt; aus EP 175468 (A2) sind ähnliche Mischungen bekannt, bei denen dieses Verhältnis 1 : 2 bis 1 : 3 beträgt.

Kardiovaskuläre Erkrankungen, die zu vorzeitiger Erkrankung und Tod führen, werden mit verschiedenen Risikofaktoren in Verbindung gebracht wie Hochdruck, Hypertriglyceridemia, Hypercholesterolemia, hohe Blutplättchenaggregation und, nach neueren Erkenntnissen hohe Aktivität des Blutcoagulationsfaktor-VII-Phosphorlipidkomplexes. In den letzten drei Jahrzehnten haben antihypertensive Medikamente dazu beigetragen, Erkrankungen und Tod im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen herabzusetzen. Allerdings bestehen größere Bedenken bezüglich Nebenwirkungen und Schädlichkeit bis Giftigkeit im Zusammenhang mit derzeitigen antihypertensiven Therapien, insbesondere bei Patienten mit nur geringem Hochdruck. Ergebnisse weisen darauf hin, daß die gegenwärtig verwendeten antihypertensiven Medikamente den Blutdruck wirksam senken, die Pulsrate jedoch erhöhen können. Demnach besteht ein Bedarf an Medikamenten zur Behandlung des Hochdrucks mit weniger nachteiligen Eigenschaften. Es wäre besonders vorteilhaft, wenn solche Medikamente zur gleichzeitigen Behandlung aller der oben erwähnten Mehrfachrisikofaktoren bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen verwendet werden könnten, was im allgemeinen mit den gegenwärtig verfügbaren antihypertensiven Medikamenten nicht möglich ist.

Während des letzten Jahrzehnts sind zahlreiche Veröffentlichungen erschienen, in denen berichtet wird, daß verschiedene diätische Fischölzubereitungen mit Gehalt an omega-3-polyungesättigten Fettsäuren einen Einfluß auf das Serumcholesterol und Blutplättchenaggregation besitzen. Der vorgeschlagene Mechanismus für diese Wirkungen ist oft um das Prostanoidsystem zentriert. Es gibt demnach einige Informationen, wie diätische Fischöle die Exkretion einiger Prostaglandinmetabolite ändern; verfügbare Daten widersprechen sich jedoch in zahlreichen Punkten.

Nach Aufnahme von Fisch, rohem Fischöl (beginnend mit 7% EPA und 5% DHA) oder leichtkonzentrierten Fischölzubereitungen (üblicherweise 18% EPA und 12% DHA) wurde über Blutdrucksenkung berichtet, obwohl die für diese Wirkungen verantwortlichen Komponenten niemals identifiziert wurden. Darüber hinaus wiesen alle Untersuchungen, die bisher vorgelegt wurden, ein oder mehrere ernsthafte Fehler auf, wie das Studium der verfügbaren Veröffentlichungen zeigt (H.R. Knapp et al., Proceedings of AOCs Short Course on polyunsaturated Fatty Acids and Eicosanoids, Ed. W.E.M. Lands, Seiten 41-55, American Oil Chemists Society und K. Bonna, Tidskr. Nor Laegeforen Nr. 28, 1987, 2425-8).

Eicosapentaensäure C 20 : 5-omega-3 (EPA) wurde als die wichtigste der marinen omega-3-polyungesättigten Fettsäuren teilweise wegen ihrer deutlichen Antiaggregationswirkung betrachtet, beispielsweise beschrieben in US-PS 4097602, Silver et al, die im August 1974 angemeldet wurde. Später beschrieben Dyerberg et al die gleiche Wirkung in Lancet, Seite 152, 21. Jan. 1978, und in Lancet II, Seiten 117-119, 15. Juli, 1978. Der Hauptgrund für die angenommene Bedeutung von EPA besteht wahrscheinlich darin, daß sie zu den Eicosanoiden gehören, die Schlüsselsubstanzen für den Prostaglandinmetabolismus sind.

Gemäß zahlreicher neuerer Berichte hat jedoch EPA alleine keinen wesentlichen Einfluß auf Hochdruck. In "Effects of highly purified eicosapentaenoic acid to angiotensin II and norepinephrine in the rabbit" (Prostaglandins August 1986, Band 32, Nr. 2, Seiten 179-187) wurde keine Senkung des Blutdrucks bei Kaninchen bei Verwendung von hochgereinigtem EPA in 90%-iger Konzentration erzielt. Terano et al berichten in Atherosclerosis, 46, 321-331, 1983, daß eine Zusammensetzung mit 75% EPA-Gehalt und 6,2% DHA keinen wesentlichen Einfluß auf den Blutdruck bei gesunden Freiwilligen nach Einnahme von 3,6 g EPA-Ethylester zeigten. Gleicherweise berichteten Yoshida et al in Artery, 14, 295-303, 1987, daß nach Einnahme von 900 mg EPA-Ethylester über 14 Tage oder mehr keine Wirkung auf den basalen Blutdruck festgestellt wurde. Darüber hinaus hatte 90% EPA-Methylester auf Ratten mit spontanem Bluthochdruck keine Wirkung (K. Yin et al, 1988, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 15, 275-280).

Im Gegensatz hierzu beschreibt die GB-PS 2197199 eine Zusammensetzung gegen schwangerschaftsinduzierten Hochdruck, wobei die im Beispiel verwendeten Zusammensetzungen einen EPA-Gehalt von 28 bis 35% aufwiesen. Die Patienten hatten keine frühere Hochdruckgeschichte. Es wird angenommen, daß Hochdruck, der sich durch Schwangerschaft entwickelt, andere biologische Ursachen als normaler Hochdruck hat, was dadurch anscheinend bestätigt wird, daß dieser Bluthochdruck normalerweise nach Ende der Schwangerschaft verschwindet.

Es ist nichts bekannt, durch das dargelegt wird, daß DHA allein irgendeine Wirkung auf den Blutdruck ausübt.

Gemäß US-PS 3082228 (am 18. Dez. 1959 angemeldet) senkt ein Produkt mit Gehalt an mindestens 60% polyungesättigten Fettsäuren mit 20 C-Atomen oder mehr den Blutcholesterolgehalt wesentlich. Obwohl frühere Studien angeben, daß Fischöle das Gesamtcholesterol- und LDL-Cholesterol senken und HDL-Cholesterol erhöhen, haben spätere Ergebnisse im allgemeinen zu entgegengesetzten Folgerungen geführt, wie beispielsweise bei W.S. Harris in [(n-3)news, 3 (4), 1-7]. Er fand unter Zusammenfassung von 45 Artikeln bezüglich des Gegenstands, daß LDL-Cholesterol um 2 bis 30%, abhängig vom Typ der Hyperlipidaemia, erhöht wurde.

Aus PCT/WO 87/02247 ist für parenterale Verwendung eine Lipidemulsion bekannt, die einen Emulgator, Wasser und ein marines Öl mit einem Gehalt von mindestens einer omega-3-Fettsäure enthält, bei der die Konzentration der freien Fettsäure in der Emulsion unter etwa 5 meq/l ist, und wobei das marine Öl mindestens 30 Gew.-% einer Kombination von Estern von EPA und DHA enthält. Diese Lipidemulsion wird für intravenöse Behandlung von thrombotischen Krankheitszuständen verwendet.

Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Fettsäurezubereitungen überraschend vorteilhafte Wirkungen auf alle der oben erwähnten Risikofaktoren bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen aufweisen, und insbesondere bei geringem Hochdruck, Hypertriglyceridemia sowie auf die Aktivität des Koagulationsfaktor VII-Phosphorlipidkomplexes, wobei

diese Zubereitungen eine hohe Konzentration von mindestens 80 Gew.-% omega-3-Fettsäuren, ihren Salzen oder Derivaten enthalten, wobei EPA und DHA in relativen Mengen von größer 1 : 1 bis 2 : 1 enthalten sind und mindestens 75% aller Fettsäuren ausmachen. Obwohl der biologische Mechanismus im einzelnen für die Wirkungen der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen noch nicht genau bekannt ist, gibt es Hinweise auf überraschende synergetische Effekte beim Zusammenwirken von EPA und DHA.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen besteht darin, daß sie sehr gut toleriert werden und keine wesentlichen Seiteneffekte bewirken.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält mindestens 90 Gew.-% langkettige polyungesättigten omega-3-Fettsäuren, von denen EPA und DHA mindestens 85 Gew.-% aller Fettsäuren ausmachen, und EPA:DHA in einem Verhältnis von etwa 3 : 2 enthalten sind.

Um EPA und DHA in einer Mischung hoher Konzentration gemäß Erfindung zu isolieren, wurde eine spezielle Methode zum Reinigen und Isolieren der langkettigen Fettsäuren aus natürlichen Fischölen entwickelt. Zusammensetzungen gemäß Erfindung können nach dem Verfahren der EP 255 824 B1 hergestellt werden. Die Analyse in Gew.-% basiert auf den Ethylestern, auch dann, wenn andere Derivate oder Salze der Säuren selbst Teil der vorliegenden Erfindung sind.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird bevorzugt nach dem folgenden Verfahren hergestellt.

Zunächst wird das marine Rohölmaterial verestert und über Harnstofffraktionierung oder ähnliches konzentriert, wobei die Bedingungen ausreichend milde sind, um Disintegration der Produkte zu verhindern. Die zweite Stufe ist eine Molekulardestillation.

Die Fraktionierung entfernt anfänglich im Prinzip den Großteil der Ester mit Kettenlängen unter 20 C-Atomen. Dann wird die Hauptfraktion, bestehend im wesentlichen aus Estern der C 20- und C 22-Säuren entfernt. Da die Harnstofffraktionierung die gesättigten und weniger ungesättigten Ester entfernt, enthält diese Fraktion hohe Konzentrationen von EPA und DHA, erfindungsgemäß mindestens 75 Gew.-%. Die Gesamtmenge an langkettigen omega-3-Säuren beträgt mindestens 80 Gew.-%. Andere bevorzugte Zusammensetzungen gemäß Erfindung enthalten mindestens 95 Gew.-%, wobei der EPA- plus DHA-Gehalt mindestens 90 Gew.-% beträgt. Andere bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten mindestens 85 Gew.-% an omega-3-Fettsäuren und mindestens 80 Gew.-% EPA und DHA.

Andere omega-3-Säuren mit 20, 21 und 22 Kohlenstoffatomen werden annähernd in ihren Ausgangskonzentrationen, nämlich etwa von 3 bis 5 Gew.-%, üblicherweise mindestens 4,5 Gew.-% erhalten. So ist die spezielle und ungradzahlige omega-3 all-Z-6,9,12,15,19-Heneicosapentaensäure C 21 : 5 normalerweise in Konzentrationen von mindestens 1,5 Gew.-% und omega-3 all-Z-7,10,13,16,19-Docosapentaensäure normalerweise in Konzentration von etwa 3,0 Gew.-% vorhanden.

Nach Entfernung der Harnstoffausfällung wird das verwendete Lösungsmittel, normalerweise Ethanol, teilweise oder ganz durch Abdampfen entfernt, und die auf diese Weise isolierten Ester können weiter durch Waschen mit Wasser oder einer leicht alkalischen Wasserlösung gereinigt werden, wenn die reinen Ester ohne Verunreinigung der Säuren isoliert werden sollen.

Die freien Säuren können durch an sich bekannte Hydrolyseverfahren hergestellt werden.

Die Aufwertung der EPA-Fraktion, um ein Gewichtsverhältnis von EPA : DHA von 1 : 1 auf 2 : 1, insbesondere 3 : 2 zu erhalten, kann in der Molekulardestillationsstufe erzielt werden. Das Verfahren ermöglicht ebenso die Anwendung der superkritischen Fluidextraktion und/oder Chromatographie in der zweiten Stufe mit CO<sub>2</sub>, wobei ggfs. ein polares Modifizierungsmittel wie Ethanol zur Konzentration der EPA- und/oder DHA-Fraktion enthalten ist.

Die Harnstofffraktionierung und die nachfolgende Molekulardestillation werden unter milden Bedingungen durchgeführt, um die Oxidation und/oder Isomerisation der hoch instabilen omega-3-Säuren zu vermeiden. Gemäß nachfolgenden Tabellen 1 und 2, in denen die Analyse der durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltenen Produkte wiedergegeben ist, enthielt das gereinigte Produkt nicht mehr als 1% unbekannter Bestandteile. Es gibt jedoch in gewissen Mengen niedere Produkte wie C-16- und C-18-Säuren, wie sich aus den detaillierten Analysen in Tabelle 2 ergibt.

Diese Produkte sind in etwa die kombinierte Summe der Fraktion der Fettsäureester, die natürlich in Fischölen auftreten; die Konzentration jedes einzelnen Esters jedoch im Endprodukt ist kleiner als 0,2%, abgesehen von der omega-3-Octadecatetraensäure C 18 : 4 n-3, die in angenäherter der gleichen Menge wie im Ausgangsmaterial enthalten ist.

Daraus ergibt sich, daß die Gesamtkonzentration an Nebenprodukten aus dem Verfahren sehr niedrig ist.

Das Verfahren ist flexibel genug, um die relativen Verhältnisse zwischen den langkettigen C 20, C 21 und C22 Fettsäuren, die natürlich in verfügbaren Fischölrohmaterialien auftreten, zu beeinflussen. Es ermöglicht nicht nur die Aufwertung (Konzentration) der einzelnen Säuren, sondern auch das Verhältnis zwischen ihnen bleibt innerhalb einer Verteilung, die in der Natur optimal ist. Gleichzeitig ist jedoch Raum für Kompensation der manchmal extremen Variationsbreite, die in der Natur auftritt, s. u. Auf diese Weise ist es möglich, ein Produkt mit konstantem und vorbestimmtem Gehalt herzustellen.

Fischöle können ebenfalls Nebenprodukte und Verunreinigungen wie Pestizide, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Schwermetalle, Cholesterol und Vitamine enthalten. Während der Herstellung des Konzentrats werden die Konzentrationen dieser Komponenten im Vergleich zu den unbehandelten Fischölen wesentlich verringert.

In der Natur sind die relativen Gehalte an EPA und DHA und auch die an anderen langkettigen omega-3-Säuren abhängig von der marinen Spezie und es treten darüber hinaus saisonale Veränderungen innerhalb der gleichen Spezie auf. In den USA wird heute Fischöl im wesentlichen aus Menhaden hergestellt. Dieses Öl enthält üblicherweise 14 bis 19% EPA und 5 bis 8% DHA. Eine Analyse eines Kabeljauleberöls ergab einen Gehalt von 6,9 EPA und 8,4 DHA. Für Capelin (englisch: capelin) variierten die EPA-Werte von 8,6 bis 11,4 von Januar 1973 bis August 1973, während die DHA-Werte von 6,7% bis 11% während der gleichen Periode betrugen. Bei norwegischem Küstenhering betrug der Gehalt im Oktober 1973 6,4% EPA und 9,8% DHA, während Fänge im November 1983 eine Verminderung auf 1,7% bzw. 1,1% ergaben.

Diese Abweichungen bedeuten, daß die diätische Aufnahme von Fischölen oder Fisch alleine nicht eine konstante Aufnahme von omega-3-Säuren sichert. Selbst, wenn alle langkettigen C 20, C 21 und C 22 omega-3-Säuren nicht oder nur in moderatem Umfang während des Verfahrens aufkonzentriert werden, werden sie zumindest in ihren ursprüngli-

chen Verhältnissen bewahrt.

In Tabelle 1 in der linken Spalte werden die typischen Veränderungen zwischen den Gehalten an individuellen langkettigen Säuren in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen angegeben, während in der rechten Spalte die exakte Analyse der Testproben, die beim Studium der biologischen Wirkungen verwendet wurden, angezeigt werden, wobei die Ergebnisse der Untersuchung der biologischen Wirkungen in den Tabellen 4 bis 8 unten wiedergegeben werden.

Tabelle 1

	Typische Produktvariation	Testprobe
C 20:4 omega-6	1- 2	1,4
C 20:5 omega-3	40-60 Gew.-%	54 Gew.-%
C 21:5 omega-3	1- 4 "	1,5 "
C 22:5 omega-3	1- 3 "	2 "
C 22:6 omega-3	25-45 "	32,6 "
Niedere Säuren	3- 8,5 "	7,5 "
unbekannt	1 "	1 "
Summe Omega-3 Fettsäuren		90.1 "
Summe EPA + DHA		86.6 "
EPA : DHA		3.3 : 2

Tabelle 2 zeigt eine detaillierte Analyse einer Probe des Ausgangsmaterials und eine erfindungsgemäßen Zusammensetzung hieraus.



## DE 39 26 658 C 2

Tabelle 2

Fettsäurezusammensetzung (%)			
Fettsäure	Ausgangsmaterial Fischöl	Produkt Ethylester Testprobe	
C14:0	7.6	0.0	
Pristanat	0.4	0.0	
C16:0	19.1	0.0	10
C16:1 n7	7.2	0.0	
7-Me16:0	0.3	0.0	
C16:2 n6	0.5	0.0	
C16:2 n4	1.2	0.0	
Phytanat	0.3	0.0	15
C16:3 n4	0.5	0.0	
C16:4 n1	1.0	0.2	
C18:0	2.3	0.0	
C18:1 n9	9.1	0.0	
C18:1 n7	3.0	0.0	20
C18:1 n5	0.4	0.1	
C18:2 n6	1.1	0.0	
C18:2 n4	0.2	0.0	
C18:3 n6	0.2	0.2	
C18:3 n3	0.7	0.2	25
C18:4 n3	2.5	2.8	
C18:4 n1	0.1	0.2	
C20:1 n9+7	5.9	0.0	
C20:1	0.1	0.0	
C20:2 n6	0.2	0.1	
C20:3 n6	0.1	0.0	30
C20:4 n6	0.7	1.4	
C20:4 n3	1.2	0.9	
C20:5 n3	16.5	53.4	
C22:1 n11+9	4.6	0.0	
C22:2 n6	0.7	0.0	35
C21:5 n3	0.9	1.6	
C22:4 n6	0.1	0.0	
C22:5 n6	0.1	0.4	
C22:5 n3	2.0	3.1	
C22:6 n3	7.9	34.3	40
Summe unbekannt	1.0	1.0	
Summe omega-3 Fettsäuren	31.7	95.4	
incl. C 18	3.2	3.0	
Summe EPA +DHA	24.4	87.7	45
EPA : DHA	2.1 : 1	3.1 : 2	

Tabelle 3 zeigt die Hauptfettsäuregehalte von verschiedenen erfindungsgemäßen Zusammensetzungen.

Tabelle 3

	Fettsäure	Zusammensetzung (%)			
5	C18:2 n6	0.3	0.3	0.1	0.0
	C18:3 n3	0.3	0.3	0.0	0.1
	C18:4 n3	2.3	2.3	3.6	2.2
	C18:4 n1	0.2	0.2	0.4	0.3
10	C20:4 n6	1.7	1.7	1.5	3.9
	C20:4 n3	2.4	0.9	1.3	1.2
	C20:5 n3	54.7	52.7	42.2	48.5
	C21:5 n3	2.1	2.1	1.7	2.0
15	C22:5 n6	0.4	0.4	0.6	0.8
	C22:5 n3	5.4	5.8	2.8	4.3
	C22:6 n3	28.7	31.0	38.0	34.9
20	Summe n3 Fettsäure	95.9	95.1	89.6	93.2
	incl. C 18				
	Summe EPA-DHA	83.4	83.7	80.2	83.4
	EPA : DHA	1.9:1	1.7:1	1.1:1	1.4:1
25	n3 Fettsäuren bezeichnet omega-3-Fettsäuren				

Um den Einfluß einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf Blutdruck, Pulsrate, Triglyceridlevel, Serumcholesterol und HDL-Cholesterol, Blutplättchenaggregation und die Aktivität des Koagulationsfaktor VII-Phospholipidkomplexes zu bewerten, wurde die gesamte Bevölkerung im Alter von 34 bis 60 Jahren einer kleinen norwegischen Stadt zu einer Gesundheitsuntersuchung eingeladen und aus diesen 22 000 Personen nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- unbehandelter mäßiger Hochdruck des diastolischen Blutdrucks (DBP) von 89 bis 111 mm Hg und systolischer Blutdruck (SBP) von 110 bis 180 mm Hg.
- keine frühere Herzerkrankung und kein Gebrauch von Herzmitteln
- keine schweren Erkrankungen
- kein extremes Übergewicht
- kein Alkoholismus
- Serumcholesterol von mindestens 6.0 mmol/Liter

Die Freiwilligengruppe, die nach diesen Kriterien ausgesucht wurde, bestand aus 172 Personen. Die Freiwilligen wurden während einer Vorlaufzeit von 6 Monaten untersucht, um Stabilisierung des Blutdrucks vor Eingabe der Testsubstanz zu gewährleisten.

Alle Blutdruckmessungen wurden mit einem automatischen Gerät (Dinamap) durchgeführt; bei jeder Gelegenheit wurden drei Messungen (mit 2 Minuten Intervallen) im Sitzen und im Stehen unter geregelten Bedingungen durchgeführt. Der Durchschnitt der beiden letzten Messungen im Sitzen und im Stehen wurde verwendet.

Die Studie wurde als doppelblind-kontrollierte Studie durchgeführt. Die 172 Freiwilligen wurden durch Zufallswahl auf zwei Gruppen gleicher Größe verteilt. Eine Gruppe wurde mit Placebokapseln Maisöl behandelt, wobei jede 1 g Kornöl mit 0,3% Vitamin E enthielt. Die andere Gruppe erhielt Kapseln, die 1 g der Testsubstanz enthielt, deren Zusammensetzung in Tabelle 1 wiedergegeben wird. Beide Kapselsets wurden aus farbiger weicher Gelatine hergestellt, um die Blindwirkung abzusichern. Die Freiwilligen wurden gebeten, 3 Kapseln 2 x täglich der Test- bzw. Kontrollsubstanz 11 bis 12 Wochen zu nehmen. 171 Freiwillige beendeten die Studie, und im Schnitt wurden etwa 90% der Kapseln eingenommen.

Aus den Tabellen 4 und 5 geht hervor, daß Maisöl keinen statistisch bedeutsamen Einfluß auf den Blutdruck hatte. Die Wirkung der Testsubstanz auf den Blutdruck wurde zum einen bezüglich der ganzen Gruppe, die die Testsubstanz eingenommen hatte, und zum anderen bezüglich solcher Personen mit höherem Blutdruck gewertet. Der durchschnittliche Blutdruck der Patienten mit höherem Blutdruck zu Beginn und am Ende der Behandlung mit der aktiven Testsubstanz gemäß Erfindung wird in Tabelle 4 (diastolischer Blutdruck) und Tabelle 5 (systolischer Blutdruck) wiedergegeben.

Tabelle 4

Wirkung der Testsubstanz und von Maisöl auf diastolischen Blutdruck

DBP Bereich	Anzahl der Patienten	Mittlerer DBP vor Behandlung (mm HG)	Mittlerer DBP nach Behandlung (mm Hg)	Mittlere Verminderung in DBP (mm Hg)	Signifikanz	
Testsubstanz						10
85-109	62	95.8	93.4	2.4	p<0.05	
98-109	22	102	96.2	5.8	p<0.01	
Maisöl						15
85-109	57	95.7	96.0	0	n.s.	
98-109	26	101.8	100.7	1.1	n.s.	

n.s. bedeutet nicht signifikant

Tabelle 5

Wirkung der Testsubstanz und von Maisöl auf systolischen Blutdruck

SBP der Patienten (mm Hg)	Anzahl der Patienten	Mittlerer SBP vor Behandlung (mm HG)	Mittlerer SBP nach Behandlung (mm Hg)	Mittlere Verminderung in SBP (mm Hg)	Signifikanz	
Testsubstanz						30
> 135	71	148.1	144.5	3.6	p<0.05	35
> 150	24	158.4	150.3	8.1	p<0.001	
> 155	15	162.2	152.4	9.8	p<0.001	
Maisöl						40
> 135	62	148.5	149.6	0	n.s.	
> 150	23	159.1	158.0	1.1	n.s.	
> 155	17	161.8	159.6	2.2	n.s.	45

Aus den Tabellen geht hervor, daß die Testsubstanz eine hochsignifikante hypotensive Wirkung sowohl auf systolischen als auch diastolischen Blutdruck besitzt. Es ergibt sich ebenso klar, daß die Wirkung am stärksten bei den Patienten mit höchstem Blutdruck ist. In der Maisölgruppe wurden keine signifikanten Wirkungen beobachtet.

Tabelle 6

Wirkung der Testsubstanz und von Maisöl auf systolischen und diastolischen Blutdruck gemäß diätischer Einnahme von Fisch (Mahlzeiten je Woche)

Mahlzeiten je Woche	Anzahl der Patienten	Mittlerer BP vor Behandlung (mm HG)	Mittlerer BP nach Behandlung (mm Hg)	Mittlere Verminderung in BP (mm Hg)	Signifikanz
<b>Testsubstanz</b>					
0-2	44	SBP 145.3	139.3	-6.9	p=0.005
		DBP 99.8	94.0	-5.7	p=0.0001
3-5	34	SBP 143.6	141.2	-2.4	p=0.2
		DBP 97.7	96.3	-1.4	p=0.2
<b>Maisöl</b>					
0-2	34	SBP 145.2	146.8	+1.6	p=0.4
		DBP 98.3	100.2	+1.9	p=0.1
3-5	44	SBP 142.3	143.4	+1.1	p=0.5
		DBP 97.4	97.9	+0.5	p=0.7

Aus Tabelle 6 geht hervor, daß gute hypotensive Wirkung mit erfindungsgemäßen Zusammensetzung erreicht wird, überraschenderweise sogar in der Gruppe mit hoher diätischer Aufnahme von 3 bis 5 Fischmahlzeiten je Woche. Im Vergleich hierzu werden keine vorteilhaften Wirkungen mit Maisöl beobachtet.

Diese Ergebnisse zeigen, daß eine erfindungsgemäße Zusammensetzung zu einer überraschend erhöhten Wirkung führt als man bei diätischer Aufnahme von Fisch oder leicht konzentriertem marinen Öl erwarten würde. Dieses hängt wahrscheinlich mit synergistischem Zusammenwirken von EPA und DHA zusammen.

Verglichen mit den Testergebnissen der zuvor durchgeführten Studien über diätische Aufnahme von marinen Fischölen, zeigen die Resultate mit einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung erstaunliche Verbesserungen des Einflusses auf diastolischen und systolischen Blutdruck bei leichthypertensiven Patienten bzw. hypertensivere Patienten von etwa 30% und 45%.

Tabelle 7

Wirkung der Testsubstanz und von Maisöl auf die Pulsrate (je Minute)

Gruppe	Vor	Nach	Änderung	Signifikanz
<b>Testsubstanz</b>				
Sitzen	75.4	73.2	-2.2	p<0.02
Stehen	82.9	80.2	-2.7	p<0.005
<b>Maisöl</b>				
Sitzen	74.3	75.1	+0.8	p=0.3
Stehen	80.9	82.2	+1.3	p=0.2

Die Pulsratenuntersuchung umfaßte 78 Personen in der Gruppe, die die Testsubstanz erhielt, und 77 Personen in der anderen Gruppe.

Aus der obigen Tabelle geht hervor, daß eine signifikante Erniedrigung der Pulsrate mit der erfindungsgemäßen Testsubstanz und eine leicht nichtsignifikante Erhöhung der Pulsrate mit Maisöl erzielt wird.

Tabelle 8

Wirkung der Testsubstanz und von Maisöl auf Serum Cholesterol (mmol/Liter)

Gruppe	Vor		Nach		5
	Gesamt Chol.	HDL Chol.	Gesamt Chol.	HDL Chol.	
<u>Alle Patienten:</u>					
Testsubstanz	(n=78)	6.58	1.35	6.57	1.41**
Maisöl	(n=78)	6.68	1.33	6.64	1.41**
10					
<u>Gesamt Chol.&gt;7</u>					
Testsubstanz	(n=26)	7.74	1.53	7.31**	1.58*
Maisöl	(n=20)	7.66	1.26	7.45*	1.32*
15					
* p< 0.1					
** p< 0.01					
20					

Aus Tabelle 8 geht hervor, daß die erfindungsgemäße Testzusammensetzung das Gesamtserumcholesterol signifikant bei Patienten mit einem Gesamtcholesterol von etwa 7.0 mmol/Liter senkt und signifikant HDL-Cholesterol in der gesamten Bevölkerung erhöht. Ähnliche, aber schwächere Wirkungen werden in der Maisölgruppe festgestellt.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen erniedrigen darüber hinaus LDL-Cholesterol um 5 bis 10% bei Patienten mit Gesamtcholesterol > 7 mmol/l, besitzt jedoch keine signifikante Wirkung bei Patienten mit einem Gesamtcholesterol von < 6,5 mmol/l.

Tabelle 9

Wirkung der Testsubstanz und von Maisöl auf Serumtriglycerid

<u>Triglycerid (mmol/l)</u>					
Gruppe	n	Vor	Nach	Verminderung	p-Wert
Testsubstanz	87	1.51	1.20	0.31	0.001
Maisöl	85	1.57	1.47	0.03	n.s.
<u>Patienten mit Triglyceriden &gt; 2.00 mmol/l</u>					
Gruppe	n	Vor	Nach	Verminderung	p-Wert
Testsubstanz	14	3.28	2.03	1.25	0.0001
Maisöl	17	3.22	2.66	0.56	0.01

Aus Tabelle 9 geht hervor, daß die Testsubstanz den Serumtriglyceridlevel insbesondere bei Patienten mit hohen Leveln (> 2.0 mmol/l) vor der Behandlung erniedrigt. Mit Maisöl ist in der gesamten Gruppe der Freiwilligen kein signifikanter Einfluß feststellbar, während sehr geringe Wirkung bei Personen mit hohen Triglyceridleveln feststellbar sind.

Tabelle 10

Wirkung der Testsubstanz und von Maisöl

Gruppe	n	Collagen 0,2 ug/ml				Collagen 0,1 ug/ml			
		Vor		Nach		Vor		Nach	
		$\bar{X}$	SEM	$\bar{X}$	SEM	$\bar{X}$	SEM	$\bar{X}$	SEM
Testsubstanz	21	63.4 ± 4.40		38.8 ± 5.19		38.0 ± 5.91		13.7 ± 3.77	
Maisöl	21	73.5 ± 4.40		57.4 ± 6.37		43.4 ± 45.5		15.2 ± 3.32	

Aus Tabelle 10 geht hervor, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine Antiaggregationswirkung auf Blutplättchen ausüben. Der Phospholipidkomplex des Koagulationsfaktors VII wird im Plasma von Männern, die einer Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen gehören, gefunden, wie beschrieben in P. Leren et al, [The Oslo Study, Cardiovascular diseases in middle aged and young Oslo men. Acta med. Scand. suppl. 588, 1-38, (1987)] und Dalaker et al, [A novel form of factor VII in plasma from men at risk for cardiovascular disease, Br.J. Haematol. 61, 315-322, (1985)], und wird als ein anderer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen.

Tabelle 11

Wirkung der Testsubstanz und von Maisöl auf die Aktivität des Koagulationsfaktors VII-Phospholipidkomplexes (je Hundert)

Gruppe	n	Vor	Nach	Differenz
Testsubstanz	69	9.7	6.6	3.1 **
Maisöl	72	8.5	8.8	0.3 n.s.

\*\* p<0.02

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Aktivität mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung signifikant reduziert wird, während keine signifikante Wirkung bei Maisöl beobachtet wird.

Gemäß den Ergebnissen in den Tabellen 3 bis 11 besitzt eine erfindungsgemäße Zusammensetzung signifikanten Einfluß auf alle oben erwähnten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Im Vergleich hierzu werden einige positive Ergebnisse mit Maisöl erzielt; kein signifikanter Einfluß ist jedoch auf Blutdruck, Serumtriglyceridlevel oder Aktivität des Koagulationsfaktors VII erzielbar. Darüber hinaus scheinen die Wirkungen, die in der Maisölgruppe bezüglich dieser Risikofaktoren festgestellt wurden, in entgegengesetzte Richtung zu deuten.

Demnach sind Fettsäurezusammensetzungen gemäß Erfindung potentiell wertvoll für die Behandlung und Prophylaxe von Mehrfachrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hochdruck, Hyperglyceridemia und hohe Aktivität des Koagulationsfaktor VII-Phospholipidkomplexes.

Die Dosis der erfindungsgemäßen Zusammensetzung für therapeutisch oder prophylaktische Wirkung ist abhängig von der Art der Verabreichung. In den beschriebenen umfangreichen Versuchen wurden 6 g der Testzusammensetzung je Person je Tag verabreicht. Im allgemeinen kann die Dosis bei durchschnittlichen erwachsenen Personen von 1 bis 10 g, abhängig von Körpergröße und der Ernsthaftigkeit des zu behandelnden Zustandes, variieren.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann darüber hinaus als zusätzliches Mittel zu üblichen hypertensiven Medikamenten bei der Behandlung von Hochdruck verwendet werden. Die Dosis liegt dann wahrscheinlich in niederen Bereichen des zuvor angegebenen Dosisbereiches.

Zu anderen möglichen medizinischen Indikationen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zählen Chronische Polyarthrit, psoriatische Arthritis, Periarthritis Nodosa, Lupus Erythematosus Disseminatus (LED), Sklerodermia, Crohn'sche Krankheit, Ulcerative Colitis, Psoriasis, Atopische Dermatitis und Migräne, wie es sich in in vivo Versuchen gezeigt hat.

Bevorzugt sollten die aktiven Verbindungen in Form von Tabletten, weichen Kapseln oder ähnlichem oral verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch beliebig auf solche Weise erfolgen, daß die aktiven Bestandteile effizient absorbiert und verbraucht werden, beispielsweise durch intravenöse, subcutane, rektale, vaginale oder möglicherweise topikale Verabreichung.

Die pharmazeutische Zusammensetzung kann ggfs. zusätzlich zu EPA und DHA aktiven Bestandteilen gemäß Erfindung ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Träger enthalten. Die Zusammensetzungen können ebenfalls Füllmaterialien, Stabilisatoren, Verdünnungsmittel, Bindemittel, Feuchtmacher, oberflächenaktive Mittel, Gleitmittel und ähnliche enthalten, wie sie bei der Formulierung von pharmazeutischen Zusammensetzungen an sich bekannt sind.

Zusätzlich können Antioxidantien, beispielsweise Hydroxytoluol, Butyrat, Chinon, Tocopherol, Ascorbinsäure usw., Konservierungsmittel, Farbstoffe, Geruchs- und Geschmacksstoffe und andere pharmazeutische Mittel verwendet wer-

den.

## Beispiel einer pharmazeutischen Präparation

Weiche Gelatinekapseln, die 1 g/per Kapsel folgender Zusammensetzung enthalten		5
EPA Ethylester	525 mg/Kapsel	
DHA Ethylester	315 mg/Kapsel	
d-alpha Tocopherol	4 IU/Kapsel	
Gelatine	246 mg/Kapsel	10
Glycerol	118 mg/Kapsel	
Roteisenoxid	2.27 mg/Kapsel	
Gelbeisenoxid	2.27 mg/Kapsel	

Die aktiven Bestandteile und die Exzipienten werden gewogen und in einem Hochgeschwindigkeitsrührer homogenisiert. Die Mischung wird dann in einer Kolloidmühle gemahlen und in einem rostfreien Stahlbehälter zum Einkapseln entlüftet. Die Mischung wird in weiche Gelatinekapseln einer Größe von 20 Oblong (mittleres Gewicht 1,4 g) unter Verwendung einer Standardkapselmaschine gefüllt.

## Patentansprüche 20

1. Fettsäurezusammensetzung enthaltend omega-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren einschließlich (all-Z)-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA) C 20 : 5, (all-Z)-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA) C 22 : 6 und anderer omega-3 C 20, C 21 und C 22 Fettsäuren, wahlweise in Form von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Estern, **dadurch gekennzeichnet**, daß
  - die Fettsäurezusammensetzung mindestens 80 Gew.-% der omega-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren enthält,
  - wobei (all-Z)-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA) C 20 : 5 und (all-Z)-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA) C 22 : 6 in relativen Mengen von größer 1 : 1 bis 2 : 1 vorliegen
  - und mindestens 75 Gew.-% des Gesamtfettsäuregehalts ausmachen, und daß
  - die anderen omega-3 C 20, C 21 und C 22 Säuren 3 bis 9,9 Gew.-% des Gesamtfettsäuregehalts ausmachen.
2. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß
  - die Zusammensetzung außerdem (all-Z C 21 : 5)-6,9,12,15,18 Heneicosapentaensäure und/oder (all-Z C 22 : 5)-7,10,13,16,19 Docosapentaensäure und/oder (all-Z C 18 : 4)-6,9,12,15 Octadecatetraensäure enthält.
3. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß
  - die Gesamtkonzentration an omega-3-Fettsäuren mit einer Kettenlänge von mindestens C 20 mindestens 90 Gew.-% beträgt,
  - wobei EPA und DHA mindestens 85 Gew.-% des Gesamtfettsäuregehalts ausmachen und
  - in relativen Mengen von EPA : DHA von 3 : 2 vorliegen und
  - andere omega-3 C 20, C 21 und C 22 Säuren mindestens 4,5 Gew.-% des Gesamtfettsäuregehalts ausmachen.
4. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß
  - die Gesamtkonzentration von omega-3-Fettsäuren mit einer Kettenlänge von mindestens C 20 mindestens 85 Gew.-% beträgt,
  - wobei EPA und DHA mindestens 80 Gew.-% und
  - die anderen omega-3 C 20, C 21 und C 22 Säuren mindestens 4,5 Gew.-% des Gesamtfettsäuregehalts ausmachen.
5. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß
  - die Konzentration von omega-3-Fettsäuren mit einer Kettenlänge von mindestens C 20 mindestens 95 Gew.-% beträgt,
  - wobei EPA und DHA mindestens 90 Gew.-% und
  - die anderen omega-3 C 20, C 21 und C 22 Säuren mindestens 4,5 Gew.-% des Gesamtfettsäuregehalts ausmachen.
6. Zusammensetzung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß
  - die Fettsäuren in Form von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Alkylestern vorliegen.
7. Zusammensetzung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß
  - die Fettsäuren als Ethylester, vorliegen.
8. Zusammensetzung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung oder Prophylaxe von Mehrfachrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.
9. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung oder Prophylaxe von Mehrfachrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, wobei in einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder ein Verdünnungs- oder Streckmittel eine Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 eingebracht wird.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Fettsäurezusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder ein Verdünnungs- oder Streckmittel.

- Leerseite -